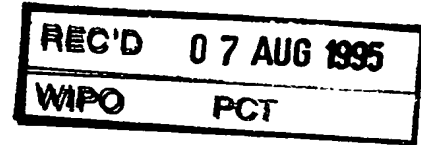


## BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



08/765623



## Bescheinigung

## PRIORITY DOCUMENT

Die Firma aar pharma Adler Apotheke in 42853 Remscheid  
hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Putamen ovi"

am 28. Juni 1994 beim Deutschen Patentamt eingereicht.

Das angeheftete Stück ist eine richtige und genaue Wieder-  
gabe der ursprünglichen Unterlage dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patentamt vorläufig die  
Symbole C 07 K 15/06 und A 61 K 37/02 der Internationalen  
Patentklassifikation erhalten.

München, den 21. Juni 1995

Der Präsident des Deutschen Patentamts

Im Auftrag

Ebert

Aktenzeichen: P 44 22 613.6

Patentanwälte Patent Attorneys  
VON KREISLER SELTING WERNER

Deichmarinhaus am Hauptbahnhof  
D-50667 KÖLN

von Kreisler Selting Werner · Postfach 102241 · D-50462 Köln  
P.O. Box

aar pharma  
Adler Apotheke  
Alleestraße 11  
  
42853 Remscheid

Patentanwälte

Dr.-Ing. von Kreisler † 1973

Dipl.-Chem. Alek von Kreisler  
Dipl.-Ing. Günther Selting  
Dr. Hans-Karsten Werner  
Dr. Johann F. Fues  
Dipl.-Ing. Georg Dallmeyer  
Dipl.-Ing. Jochen Hilleringmann  
Dr. Hans-Peter Jönsson  
Dr. Hans-Wilhelm Meyers  
Dr. Thomas Weber

HPJ/ko

27. Juni 1994

Putamen ovi

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Putamen ovi, Putamen ovi einer definierten Korngrößenverteilung sowie die Verwendung von Putamen ovi zur Behandlung von verschiedenen Krankheiten.

Putamen ovi im Sinne der vorliegenden Erfindung umfaßt hygienisch aufbereitete Eischale, insbesondere von gallus gallus domesticus.

Nach Römpf Chemielexikon, 9. Auflage, 1990, Seite 1079, Stichwort "Eier" ist die Eischale bei Hühnereiern 0,2 bis 0,4 mm dick und je nach Rasse weiß oder braun gefärbt. Sie setzt sich aus einem Proteingerüst (Protein-Mucopolysaccharid-Komplex) zusammen, in das Calciumcarbonat sowie geringere Menge an Ca- und Mg-Salze eingelagert sind. Die Schale enthält Poren (7000-17000 pro Ei), die von Proteinfasern erfüllt sind. Die Eier anderer Vogelarten wie Gans, Ente, Taube oder Wachtel, treten im Vergleich zu Hühnereiern stark zurück und werden stets nach der Herkunft bezeichnet. Die Schale enthält größenordnungsmäßig 98,4

% Trockenmasse, bestehend aus 3,3 % Proteinen und 95,1 % Mineralstoffen.

Erfindungsgemäß wurde gefunden, daß die Verwendung von Putamen ovi gegenüber der Verwendung von reinem Calciumcarbonat bei verschiedenen Krankheitszuständen überraschenderweise Vorteile aufweist. Ein besonderes Problem bei der Verwendung von Putamen ovi als Arzneimittel stellt jedoch die Bereitstellung eines standardisierten sterilen Arzneimittels mit einer definierten Korngröße dar.

In einer ersten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird die obengenannte Aufgabe gelöst durch ein Verfahren zur Herstellung von Putamen ovi mit einer Korngröße von weniger als 0,1 mm, wobei man

- a) die Eischalen, insbesondere von gallus domesticus bei Raumtemperatur oder erhöhter Temperatur mit Wasser oder einer wässrigen Lösung, enthaltend Desinfizierungsmittel und/oder Tenside unter Rühren wäscht,
- b) die von Schmutzbestandteilen gereinigten Eischalen einem Keimzahlreduzierungsverfahren oder Sterilisierungsverfahren unterwirft,
- c) die Eischalen trocknet und
- d) die Eischalen im Anschluß oder während der Trocknung auf die gewünschte Korngröße zerkleinert.

In der ersten Reinigungsstufe erfolgt die Reinigung durch einfache oder wiederholte Waschung mit gereinigtem Wasser (aqua purificata) möglichst unter Rühren. Ansatzgrößen von 50 bis 100 kg Eischalen erfordern in der Regel etwa 250 l Wasser, wobei der Einsatz von reinigungsaktiven Mitteln, insbesondere Tensiden gegebenenfalls möglich ist. Die in der Reinigung auftretenden Schwebstoffe werden abgezogen und anschließend die gereinigten Eischalen einer Keimzahlreduzierung oder ein Sterilisierungsverfahren unterworfen.

Im Anschluß an die Sterilisierung sowie gegebenenfalls während der Sterilisierung schließt sich die Trocknung der Eischalen bei erhöhter Temperatur an. Hierbei wird insbesondere das in den Poren enthaltene Wasser verdampft. Besonders bevorzugte Trocknungs-Verfahren umfassen die Vakuumtrocknung oder die Gefriertrocknung sowie die Trocknung unter Temperaturerhöhung.

Mit Hilfe der vorliegenden Erfindung ist es möglich, Putamen ovi einer definierten Korngröße herzustellen, bei dem ein Großteil der biologisch aktiven Stoffe, die in der Eischale neben dem Calciumcarbonat enthalten ist, zu erhalten.

Im Stand der Technik sind eine Reihe von Keimzahlreduzierungsverfahren oder Sterilisierungsverfahren bekannt. Dementsprechend besteht eine besondere bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung darin, das Keimzahlreduzierungsverfahren und das Sterilisierungsverfahren auszuwählen aus Autoklavierung, Heißlufttrocknung, Tyndallisierung, Behandlung mit ionisierender oder nicht ionisierender Strahlung und Gassterilisation.

Besonders bevorzugt im Sinne der vorliegenden Erfindung ist die Heißlufttrocknung bei einer Temperatur oberhalb des Siedepunkts von Wasser, insbesondere bei einer Temperatur von wenigstens 150°C im Verlauf von wenigstens 3 Stunden, bei der Sterilisation und Trocknung in einem Verfahrensschritt verbunden werden.

Im Anschluß an die Trocknung oder während der Trocknung werden die Eischalen dann auf die gewünschte Korngröße von weniger als 0,1 mm zerkleinert. Besonders bevorzugt im Sinne der vorliegenden Erfindung ist es, die getrockneten Eischalen mit einer Mahlscheibe und anschließender Siebung mit einer Siebgröße von 0,1 x 0,09 mm zu zerkleinern.

In Abhängigkeit vom Einsatz des Mahlaggregates ist es somit möglich, Putamen ovi in einer definierten Korngröße unter weitgehendem Erhalt der aktiven Begleitstoffe bereitzustellen.

Dementsprechend besteht eine weitere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung in Putamen ovi, erhältlich nach einem Verfahren wie oben definiert, mit einer Korngrößenverteilung von  
> 0,05 mm 35 Gew.-% und  
< 0,01 mm 65 Gew.-%.

Das so bereitgestellt Putamen ovi kann unter Verwendung von an sich bekannten Hilfsstoffen und Trägerstoffen zu einem Arzneimittel verarbeitet werden, daß für verschiedenste krankhafte Calciummangel-Zustände eingesetzt werden kann.

Insbesondere wurde gefunden, daß ein so erhältliches Naturstofftherapeutikum neben Calcium in geringen Anteilen weitere lebenswichtige Mineralstoffe wie Eisen, Fluor, Kalium, Kieselsäure, Magnesium enthält. Außerdem enthält es biologisch gebildete organische Wirkstoffe wie Enzyme, Porphyrin, Sterine, Vitamin D3, wie auch die biologisch wichtigen Spurenelement Kupfer, Molybdän, Selen und Zink.

Das Vorliegen von Calcium in biologisch gebundener Form bildet gleichsam eine Schlepperfunktion (Carrier) für die sehr gute Aufnahme aus dem Darm ins Blut. Die gute Resorption der Mineralstoffe, der organischen Wirkstoffe und der Spurenelemente vom Organismus sind Voraussetzung für die deutliche Wirksamkeit von Putamen ovi bei Knochenerkrankungen und damit verbundener Anämie.

Die biologisch wichtigen Spurenelemente fördern die Entwicklung eines gesunden Knochensystems und beeinflussen günstig einen gestörten Knochenstoffwechsel.

Bei Knochenbrüchen wird eine deutliche Verkürzung der Heilung erreicht, die durch eine schnellere Kallus- und Knochenbildung bewirkt wird.

Osteopenie (Abnahme an Knochengewebe) ist keine Erkrankung sondern der altersabhängige Abbau an Knochengewebe, der etwa ab

dem 30. Lebensjahr beginnt und im Jahr bis zu 1,5 % betragen kann. Bis zum 70. Lebensjahr tritt so ein Verlust von ca. 1/3 der Knochenmasse ein ohne Gefahr für das Knochenskelett.

Bei unzureichender Calciumzufuhr, Calciumresorptionsstörungen oder Stoffwechselstörungen jedoch entnimmt der Organismus den Knochen Calcium. Diese Entnahme führt zu einer Verminderung der Knochensubstanz. Nicht alle knöchernen Organe werden gleichmäßig bedroht. Zuerst werden die schwammartig aufgebauten Knochen der Wirbelkörper (Wirbelsäule) angegriffen, später erst die Röhrenknochen der Arme und Beine. Besonders bedroht ist deshalb die Wirbelsäule. Wirbelsäulenverformung droht. Die Muskulatur versucht diesen Wirbelsäulenveränderungen entgegenzuwirken. Die zusätzliche Arbeit der Muskulatur führt früher oder später zu Muskelschmerzen. Bei der Osteoporose liegt deshalb ein Muskelschmerz vor.

Das erfindungsgemäß erhältliche Putamen ovi ist daher insbesondere zur Behandlung von Knochenmarkentwicklungsstörungen, gestörten Knochenmarkfunktionen, Blutbildung, Osteoporose, Zahnaufbaustörungen, Spasmophilie, Knochenfrakturen, Kallus-Bildung und Kalkmangelerscheinungen während des Wachstums, der Schwangerschaft, Postmenopause und der Stillzeit geeignet.

Die nachfolgenden Ausführungsbeispiele dienen der Erläuterung der Erfindung, ohne diese jedoch darauf zu beschränken.

#### Beispiel 1

Herstellung von Putamen ovi.

50 kg Eischalen von gallus gallus domesticus wurden bei 60°C mit 250 l (aqua purificata) 5 mal gewaschen und nach jeder Wäsche die Schwebstoffe abgezogen. Die gereinigten Eischalen wurden zur Keimzahlreduzierung bzw. Sterilisierung in einem Heißluftsterilisator bei 165 °C im Verlauf von 4 Stunden getrocknet.

Die getrockneten Eischalen wurden mit einer Stiftmühle gemahlen und mit einem Sieb einer Maschenweite von 0,1 x 0,09 mm abgetrennt.

Hierbei konnte Putamen ovi mit folgender Korngrößenverteilung erhalten werden:

> 0,05 mm	35 Gew.-% und
< 0,01 mm	65 Gew.-%.

Unter Anwendung an sich bekannter Trägersubstanzen und Citronensäure wurden Dragees hergestellt, die 440 mg Putamen ovi mikronisiert enthalten, entsprechend 160 mg Calciumionen. Die Menge an Citronensäure betrug 1,07 mg.

#### Klinische Untersuchungen:

Mit den oben hergestellten Dragees wurden klinische Untersuchungen durchgeführt, mit denen die verringerte Knochendichte bei 41 Patientinnen in der Postmenopause untersucht wurde.

Die Dragees wurden 3 mal täglich im Verlauf von 304 Tagen eingenommen. Hierbei wurde eine Zunahme der Knochendichte im Gesamtkollektiv um 9,4 % nach 304 Tagen (durchschnittlich) ermittelt. Die Untersuchungsergebnisse sind Resultate wiederholter osteodensitometrischer Bestimmungen, deren Verlaufskontrollen außerdem durch die Erfassung der biochemischen Marker des Knochenabbaus (Osteoklasten-Aktivität) sowie der Aktivität der Knochenbildung (Osteoblasten-Aktivität) ergänzt wurden.

Die Knochenmineraldichte-Messungen wurden mittels der quantitativen digitalen Radiographie (Hologic QDR-1000 TM bone densitometer) an den Lendenwirbeln (LWK 1-4) durchgeführt, wobei das Ergebnis der Knochenmineraldichteberechnung als Dichte in Gramm Calcium-Hydroxyapatit/cm<sup>3</sup> ausgedrückt ist.

Bei diesem osteodensitometrischen Verfahren wurde der Meßwert für die Absorption im Weichteilmantel eliminiert, so daß der Knochenmineralgehalt ohne Weichgewebefehler bestimmt werden konnte. Die Gesamtbilanz auf der Basis von 41 Verlaufsuntersuchungen zeigte eine deutliche Zunahme der Knochenmineraldichte um 9,4 % (von 78,1 % auf 85,5 %).

In einer Gruppe A, die weniger als 200 Tage lang Putamen ovi mit der obengenannten Dosierung eingenommen hatte, stieg die Knochendichte bereits durchschnittlich um 5,5 %. In einer Gruppe B, die weniger als 300 Tage Putamen ovi mit der obengenannten Dosierung eingenommen hatte, stieg der Meßwert auf 7,2 %, während in einer Gruppe C, die länger als 300 Tage Putamen ovi in der obengenannten Dosierung eingenommen hatte, der Meßwert auf die genannten 9,4 % anstieg. Die Ergebnisse zeigten eine deutliche Dosis-Wirkung-Beziehung. Während in einer ersten Gruppe X der Wert unter einer Applikation von 3 x 1 Dragee Putamen ovi um 6,9 % stieg, wurde in einer weiteren Gruppe Y, die 3 x täglich 2 Dragees Putamen ovi eingenommen hatte, eine Knochendichte-Zunahme um 10,9 % gefunden.

Es wurde gefunden, daß bei 12 der untersuchten Patientinnen die Zunahme der Knochendichte unter 5 % lag, bei 18 Patientinnen zwischen 5 und 10 % lag, während bei 11 Patientinnen der Wert über 10 % (+ 15,5 %) lag. Die Responderrate kann somit mit ca. 70 % angenommen werden bei keiner Patientin lag nach Therapieende die Knochendichte unter derjenigen der Erstuntersuchung.

Mit Hilfe der vorliegenden Erfindung ist es offensichtlich möglich, allgemein einer Knochendichteminderung der Wirbelsäule bei Patientinnen in der Postmenopause entgegenzuwirken, auch ohne weitere Substitution mit derzeit im Handel erhältlichen Osteoporosetherapeutika.



### Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Putamen ovi mit einer Korngröße von weniger als 0,1 mm, wobei man
  - a) die Eischalen, insbesondere von gallus domesticus bei Raumtemperatur oder erhöhter Temperatur mit Wasser oder einer wässrigen Lösung, enthaltend Desinfizierungsmittel und/oder Tenside unter Rühren wäscht,
  - b) die von Schmutzbestandteilen gereinigten Eischalen einem Keimzahlreduzierungsverfahren oder Sterilisierungsverfahren unterwirft,
  - c) die Eischalen bei trocken und
  - d) die Eischalen im Anschluß oder während der Trocknung auf die gewünschte Korngröße zerkleinert.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Keimzahlreduzierungsverfahren oder das Sterilisierungsverfahren ausgewählt ist aus Autoklavierung, Heißlufttrocknung, Tyndallisierung, Behandlung mit ionisierender oder nicht ionisierender Strahlung und Gassterilisation.

Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Heißlufttrocknung bei einer Temperatur von wenigstens 150 °C im Verlauf von wenigstens 3 Stunden vorgenommen wird.
4. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man die getrockneten Eischalen mit einer Stiftmühle und anschließender Siebung mit einer Maschenweite von 0,1 mm x 0,09 mm zerkleinert.

5. Putamen ovi erhältlich nach einem Verfahren wie in einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 definiert, mit einer Korngrößenverteilung von:  
    > 0,05 mm      35 Gew.-% und  
    < 0,01 mm      65 Gew.-%.
  
6. Verwendung von Putamen ovi gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 zur Behandlung von Knochenmark-entwicklungsstörungen, gestörter Knochenmarkfunktion und Blutbildung, Osteoporose, Zahnaufbaustörungen, Spasmophelie, Knochenfraktur, Kallus-Bildung und Kalkmangelerscheinungen während des Wachstums, der Schwangerschaft, der Postmenopause und der Stillzeit.

Zusammenfassung

Putamen ovi

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Putamen ovi, Putamen ovi mit einer definierten Korngröße sowie die Verwendung von Putamen ovi zur Behandlung von Calciummangelzuständen.